

détails d'expériences rapportées par Bouchard; ces expériences donneraient à réfléchir, dans le cas où ce genre de vaccination viendrait à être proposé pour notre espèce.

Du reste, il ne serait pas hors de propos de s'élever contre les abus de cette tendance à faire pénétrer dans les tissus des liquides, dont la constitution, dont une foule de propriétés nous échappent; les excès n'ont jamais rien valu; certaines expériences longtemps poursuivies, même à propos des meilleurs procédés, commandent la prudence. Qu'on aille de l'avant, quand le danger est là, c'est fort bien; mais, qu'on injecte à tort et à travers dans les cas les plus bénins; voilà ce que l'état de la science n'autorise pas.

Néanmoins, ces vaccins chimiques, en dépit de quelques inconvénients, sont plus en faveur que les figurés; ils sont toujours préférables à ceux qui exigent la présence des germes, car ces germes fournissent des poisons plus difficiles à doser. — On sait qu'on a pu, grâce aux matières sécrétées par les microbes, conférer l'immunité, surtout dans les laboratoires, contre les agents qui causent la maladie pyocyanique, la gangrène gazeuse, le charbon symptomatique, le choléra des porcs, le sang de rate, la fièvre typhoïde, la rage, le rouget, la diphtérie, le tétanos, le choléra indien, la grippe, les affections à streptocoque, à pneumocoque, etc. Pour les bacilles du côlon, de la morve, de la tuberculose, pour le vibron avicide, pour certains staphylocoques, etc., la chose est plus douteuse⁽¹⁾.

Quelques infections ne rentrent pas dans cette catégorie; elles n'ont pas de toxines immunisantes; il y a là des questions de technique à élucider pour obtenir la formation constante d'antitoxines: l'avenir résoudra ces difficultés.

En résumé, on accroit la résistance, en inoculant une maladie distincte de celle contre laquelle on cherche à prémunir; la vaccine et la variole, du moins d'après Chauveau, Dupuis, Juhel-Renoy, Pourquier, Ducamp, etc., les expériences de Zagari, celles de Cesaris-Demel, d'Orlandi, de Szekely, de Szana, de Sobernheim, etc., les recherches de bactériothérapie, pour une part, prouvent le bien fondé de cette affirmation. L'immunité se crée également en utilisant le germe du mal que l'on veut combattre; il est même possible d'inoculer le virus en activité, de l'obliger à donner une affection légère, en changeant par un artifice la voie habituelle d'introduction, ou parfois en usant de doses infimes, successives, comme l'a tenté Reichel, qui prétend vacciner à l'égard des staphylocoques, contrairement à l'opinion de Rodet et Courmont, etc.; toutefois, on emploie plus fréquemment soit un virus atténué, soit des vaccins chimiques, dépourvus de vie. Il est, en outre, permis de rendre réfractaires avec des produits qui ne sont nullement microbiens; nous avons rappelé en temps et lieu les effets de la neurine, de l'eau oxygénée, du trichlorure d'iode; avec les sels de cuivre, de quinine, d'arsenic, etc., on a fait des tentatives de cet ordre; plus récemment, Fraser, Phisalix ont vanté la bile, la tyrosine, etc., à titre d'agents anti-venimeux; chaque jour on indique les attributs d'un nouveau tissu, d'un nouveau produit! Du moment où la plupart de ces états réfractaires sont dus à des changements nutritifs, conséquences

(1) Les principales maladies qui ont des vaccins figurés sont le charbon bactérien, le charbon symptomatique, le rouget, le choléra des poules; à l'exemple de Putcarin et Veresco, etc., on peut atténuer leur activité par la chaleur. — On pourrait théoriquement citer tous les virus; beaucoup ont aussi des vaccins solubles; au point de vue des applications à l'homme, signalons la rage, la diphtérie, la peste, quelques septicémies, le choléra, dont Ferran, Macraé, Haffkine, etc., ont poursuivi la vaccination.

du passage de composés chimiques bactériens, pourquoi d'autres composés ne conduiraient-ils pas à des résultats analogues?

Quant aux effets des principes bactéricides ou antitoxiques utilisés directement, l'étude magistrale du professeur Bouchard, l'observation, etc., tendent à les ranger plutôt au rang des moyens curateurs, au rang des moyens permettant de guérir, plutôt que parmi ceux qui préviennent, qui font de la prophylaxie⁽¹⁾; nous avons vu dans quelle mesure, en dehors de la stimulation cellulaire, interviennent les antagonismes physiologiques: ralentissement d'un cœur accéléré, abaissement d'une température élevée, relèvement de la diurèse, etc.

A côté de ces vaccinations, à côté de la thérapeutique préventive, existe la thérapeutique curative. — On ne se soumettra pas volontiers à ces immunisations, quand on sait qu'on possède beaucoup de chances pour ne pas contracter l'infection contre laquelle on veut vous prémunir; d'autre part, est-on complètement sûr que ces vaccins soient toujours absolument dépourvus d'inconvénients?

Qu'on veuille bien considérer qu'ils sont ou figurés ou solubles. S'ils sont figurés, les germes, que ce soient ceux de la même pyrexie ou d'une autre, pourront se trouver par trop atténués; dès lors, ils seront dépourvus d'action utile; ils pourront aussi être trop virulents; dans ce cas ils seront sans doute capables de sécréter des substances vaccinales, mais également, dans quelque mesure, des substances toxiques. — Si ces vaccins sont solubles, on remarquera que, dans l'état actuel de notre technique, ils comportent des impuretés, quelquefois des éléments nuisibles mélangés aux bienfaisants; à la longue, dans des cas exceptionnels mais indéniables, les réfractaires dépérissent, surtout si la dose a été trop forte, etc.; ces réserves cependant ne doivent point masquer les bienfaits de ces méthodes prophylactiques.

A l'heure présente, on commence à entrevoir la multiplicité des sécrétions d'une seule bactérie; on commence à penser qu'il n'y a pas parallélisme parfait, constant, entre ce qui crée l'immunité et ce qui tue; les chercheurs sont portés à croire qu'il existe, pour un microbe unique, plusieurs matières d'inégale importance, propres à causer tantôt des accroissements de résistance, tantôt des accidents, soit par action directe, soit en amenant les tissus à engendrer des diastases morbifiques, opinion que de Croly, Marie, Brunner, etc., ont combattue à l'aide d'expériences importantes.

La mise en évidence des principes favorables, le jour où il a été démontré que les produits solubles injectés aux animaux provoquent la naissance de l'immunité, devait amener les expérimentateurs à se demander si quelques-uns de ces produits n'étaient pas doués d'une vertu thérapeutique directe, curative. Entrant le premier dans cette voie, le professeur Bouchard, après avoir inoculé à des lapins le virus pyocyanique, s'est efforcé de s'opposer à son développement, en introduisant les toxines stérilisées du bacille du pus bleu. Malheureusement, loin de réussir, ce savant a observé que les sujets traités succombent plus vite que ceux qui sont simplement inoculés; en revanche, il a découvert, d'une part, l'existence de corps favorisant l'infection, d'autre part, cette donnée, à savoir que l'immunité exige plusieurs jours pour se constituer.

Il faut, toutefois, reconnaître qu'en s'adressant à ces toxines pyocyaniques,

(1) Pour les autres effets de ces corps, voy. Thèse de DESGREZ (Paris, 1895). — Action des sérums sur la composition de l'urine. — Voy. MEYER (*Soc de biol.*, juin 1895). — Action des sérums sur les infections.

on a pu aboutir, dans quelques circonstances, à des résultats plus heureux; nous faisons allusion aux exemples de bactériothérapie dont nous avons eu à parler. En dehors des tentatives opérées pour combattre la tuberculose par le *Bacterium termo*, des bacillooses locales, le lupus, la diphtérie, les néoplasmes, par l'érysipèle, par le streptocoque ou ses toxines, suivant Solles, Batchinsky, Coley, Spronck, etc., il est certain que des auteurs déjà nombreux, Bouchard, Pavlowsky, Emmerich, Freudreich, Cartwright Wood et Woodhead, Zagari, Büchner, Blagovestchensky, etc., se sont opposés, dans une mesure variable, à l'évolution de la bactériidie, en se servant de différents virus; leurs expériences ont mis en évidence que les divers microbes utilisés pour lutter contre cette bactériidie agissaient en partie à l'aide de leurs produits. — Poussant plus loin l'analyse, Charrin et Guignard ont prouvé que le bacille pyocyanique engendre des principes multiples, capables, en dehors de la phagocytose, d'influencer les germes charbonneux; parmi ces principes, les uns, des albumines, sont précipités par l'alcool, par la chaleur, comme l'avait vu le professeur Bouchard; d'autres, les plus actifs, sont solubles dans cet alcool; il en est enfin de volatils. Or, pour arrêter, au cours de sa pullulation, l'agent du sang de rate, il faut mettre, dans le ballon, plus de substances séparées par la distillation que de substances stables.

On peut rapprocher de ces faits les antagonismes morbides, ceux de la malaria, de la phthisie, de la fièvre typhoïde, etc., antagonismes aujourd'hui peu admis, en dépit de l'exemple encore discuté de la variole et de la vaccine; on peut également citer les données dues à Kostiurine, Krainsky, Chelmonski, auteurs qui ont signalé les effets favorables des injections de substances putrides stérilisées au cours des infections, etc.

A diverses reprises, même récemment, on s'est efforcé de faire disparaître, à l'exemple de Spronck, les tumeurs malignes, en inoculant le streptocoque ou en injectant ses produits; Coley a obtenu des résultats pour le sarcome; on a fait usage de ces procédés pour des altérations lupiques⁽¹⁾; les publications se multiplient sans apporter une solution définitive.

Par malheur, on doit ajouter que la quantité, que la qualité de ces produits bacillaires varient souvent d'une culture à l'autre; cela dépend du bouillon; cela dépend de la vitalité des germes, etc. En outre, les matières bactériennes stérilisées renferment, on le sait mieux aujourd'hui, à côté de corps salutaires, des éléments plus ou moins opposés, plus ou moins toxiques; si on arrive à dissocier suffisamment ces composés, on parviendra, peut-être, à ne faire usage que des principes capables de rendre service; on séparera, par exemple, des sécrétions vaso-constrictives, les substances dilatatrices, qui préparent aux sucs, aux œdèmes microbicides autant qu'aux phagocytes, une porte de sortie facile: les conceptions, les expériences de Bouchard mettent, en effet, hors de doute l'existence de ces deux ordres de matières vaso-motrices.

Il est, d'ailleurs, juste d'avouer qu'une pâle lumière commence à éclairer ces questions, à montrer qu'il est des toxines qui ne sont que nuisibles, tandis que d'autres se montrent, à la fois, nuisibles et utiles; quelques-unes créent, par leur passage, par leur séjour dans l'économie, l'état réfractaire, à des doses tellement minimes, qu'aucun inconvénient ne paraît en résulter. — Quoi qu'il en soit, il importe plus que jamais, avant de mettre en œuvre de pareils pro-

⁽¹⁾ Chez les végétaux existent des productions locales. Voy. art. Vuillemin, t. I, Analogies et différences avec pathologie animale (lésions de nutrition; protoplasma; irritabilité, etc.).

cedés, d'asseoir le diagnostic sur des bases inébranlables; il convient de recourir à la séméiologie, à l'étude des symptômes, des lésions, de la marche, de l'évolution; il faut s'adresser aux examens des excréta, des urines, de l'expectoration, des fèces, de la sueur, des substances morbides, à la culture, à l'inoculation, aux injections de tuberculine, de malléine⁽¹⁾, etc., pour ne pas s'exposer à favoriser l'évolution d'un germe; ces injections déterminent les phénomènes dits de réaction par des mécanismes connus ou ignorés, par addition des toxines dans le point malade, par irritation, par effets vaso-moteurs, etc.,

Aux données déjà indiquées, mettant en évidence le pouvoir atténuateur du bacille du pus bleu ou de ses produits solubles vis-à-vis de la bactériidie, à ces faits d'affaiblissement du sang de rate par l'usage de ces principes bacillaires, il est possible d'en ajouter d'autres. C'est ainsi que, plus récemment, Rumpf, à Hambourg, Kraus, Presser, à Vienne, etc., ont utilisé ces mêmes substances pour traiter les malades atteints de fièvre typhoïde; ils paraissent avoir obtenu des résultats relativement satisfaisants sur l'animal d'abord, sur l'homme ensuite; toutefois, il existe actuellement trop peu d'observations pour qu'il soit possible de formuler un jugement. C'est également à Vienne que ces substances nées de l'évolution du bacille pyocyanique ont été prônées à titre de principes propres à améliorer la mélancolie, diverses manifestations d'ordre psychique: peut-être s'est-on basé sur cette idée que ces produits, éminemment vaso-constricteurs, peuvent s'opposer à des congestions trop intenses.

Ce sont, en tout cas, ces attributs vaso-constricteurs qui ont conduit le professeur Bouchard, qui m'ont conduit avec lui, à injecter ces produits en vue de combattre des hémorragies, en particulier des hémoptysies dépendant de foyers d'hyperémie. Je ne sais si les conceptions théoriques, si cette notion de la formation d'un caillot qui favorisé par le rétrécissement vasculaire obstrue la voie de sortie du sang, quand le spasme prend fin, je ne sais si ces hypothèses correspondent à des réalités, mais ce que je sais, c'est que chez 17 malades j'ai eu recours avec succès à ce procédé; or, chez 8 d'entre eux, l'ergotine, la glace, les révulsifs, etc., avaient échoué. — La tuberculine, la malléine, elles aussi sécrétions bacillaires, ont donné plus d'espérances que de réalités, en matière de thérapeutique.

Je me borne à signaler les tentatives heureuses que j'ai poursuivies pour relever la pression des tuberculeux ou des typhiques convalescents, toujours en mettant en jeu les sécrétions du microbe du pus bleu; en agissant de la sorte, on est utile à la nutrition, aux échanges intimes; on peut spécialement éviter des hémorragies, dont ces abaissements sont l'avant-coureur; d'ailleurs, supprimer un trouble purement fonctionnel a son utilité. — Indiquons la possibilité d'associer des sécrétions variées, celles des saprophytes, celles des agents virulents.

Les composés bactéricides ou antitoxiques interviennent principalement d'une façon curative, plutôt que préventive; il convient donc de les ranger parmi les moyens thérapeutiques d'origine microbienne; on les a utilisés dans la tubercu-

⁽¹⁾ Ces corps sont, aujourd'hui, utilisés à peu près exclusivement pour faire le diagnostic. A cet égard, depuis Koch, Kalning, Helmann, Nocard, etc., les publications sont sans nombre. — Avec le professeur Bouchard, j'ai formulé des réserves, en dépit du travail de Bonome, sur la spécificité de ces phénomènes; Arloing, sur ce sujet, a fourni d'intéressants détails.

lose, le tétanos, la pneumonie, la morve, les infections à streptocoque, à *bacterium coli*, plus encore dans la diphtérie, etc. — A coup sûr, ils ne dérivent pas directement, uniquement, des infiniment petits; ils découlent, on le sait, de la vie des cellules, mais d'une vie modifiée par ces bactéries ou leurs toxines; ils se rattachent indirectement aux produits bactériens.

C'est à Richet et à Héricourt que revient l'honneur⁽¹⁾ d'avoir préconisé cette méthode du traitement par le sang des réfractaires; ils l'ont fait pour une septicémie, essayé pour la tuberculose, puis tenté pour la syphilis, le cancer, etc. Le professeur Bouchard, dans cet ordre d'idées, a le premier établi que la sérothérapie peut remplacer l'hématothérapie. Delbet a employé le contenu vasculaire en bloc, en empêchant la coagulation grâce au procédé d'Arthus; si les cellules, si les leucocytes sécrètent ou renferment, comme on le prétend, des composés salutaires, cette manière d'agir est susceptible d'avoir quelque avantage, bien que Dzergowsky soutienne que les antitoxines se trouvent presque exclusivement dans les plasmas; reste, d'ailleurs, à savoir si le contact de ces oxalates n'altère pas ces composés; l'expérience apprend que de nombreux principes les détériorent. — Hankin a vanté les attributs des globulines, des protéines défensives; toutefois, c'est Behring qui, avec l'aide de Kitasato, a révélé la portée, le mécanisme du phénomène.

Les résultats obtenus pour la diphtérie réclament des détails; après Behring⁽²⁾, après Aronsohn, après Wassermann, après Erlich, après Kossel, après Roux⁽³⁾, dans les hôpitaux d'enfants, à Paris ou ailleurs, de nombreux médecins ont injecté préventivement du sérum à un bon nombre de sujets, qui, en général, n'ont pas contracté la maladie.

Vouloir rapporter ici toutes les statistiques publiées sur la sérothérapie de la diphtérie serait sans grand profit nous condamner à des longueurs considérables; d'une façon générale, du reste, ces statistiques sont favorables à la méthode; la question des accidents rapides ou tardifs est au second plan. — Quant à préciser la chute exacte de la mortalité, c'est chose difficile; d'elle-même cette mortalité, suivant Guiraud, a fléchi; on met en œuvre des soins secondaires; grâce au microscope on tient compte de cas légers jadis exclus: quoi qu'il en soit, le procédé avec raison est entré dans la pratique. — Dans le tétanos, l'insuccès serait dû à l'arrivée tardive de l'antitoxine, à une heure où le bulbe est pris, ou bien à cette particularité qui veut que ce corps ne puisse être actif dans le névraxe, là où, d'après Blumenthal, il y a le plus de toxine; l'injection intra-cérébrale de Roux et Bordet est à la veille de résoudre le problème.

Il est juste également de rappeler ici les essais si curieux faits par Smirnow, sous la direction du professeur Nencki, de Saint-Pétersbourg; il soumet un bouillon de diphtérie, bouillon très actif, à un courant continu de 100 à 120 milliampères; en dix-huit heures d'électrolyse ce bouillon devient capable de guérir un lapin inoculé avec le bacille de Löffler depuis près d'une journée. Voilà une action antitoxique produite sans l'intervention des tissus! J'avoue ne

⁽¹⁾ Voy. pages 502 et suivantes, une partie des notions concernant la sérothérapie. — Voy. *Arch. de Méd.*, août 1895, etc., etc. — Je dois signaler ici les essais inédits du professeur Bouchard, qui utilise le sérum d'animaux immunisés par les urines des infectés; peu importe l'agent; s'il y a pyrexie, il y a pullulation, sécrétions, passage de ces sécrétions dans ces urines. Il a procédé de la sorte pour toutes les infections, même pour des affections non microbiennes; il a eu quelques succès, spécialement dans la pneumonie, etc.

⁽²⁾ BEHRING, Zur Diphtherie. Immunisirungsfrage. *Deutsche med. Wochenschr.*, n° 46, p. 865.

⁽³⁾ ROUX, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1894, p. 644.

pas admettre aisément ces résultats, bien qu'on m'ait à tort attribué des expériences favorables à cette conception.

Il est bon, en présence de tous ces essais, de méditer le magistral mémoire du professeur Bouchard sur les prétendues vaccinations par le sang; ce mémoire met en évidence le mécanisme de ces actions⁽¹⁾; il montre qu'il s'agit là de curation, non de prophylaxie; l'effet préventif est en tout cas des plus courts; la substance introduite, substance créée chez l'animal réfractaire par les tissus, se détruit, sans s'éliminer, sans se reproduire; au bout de 20, de 50, de 90 jours, etc., elle n'agit plus. Ces connaissances sont d'autant plus nécessaires que ces procédés s'étendent, à la suite des travaux de Charrin, Roger, Marmorek, Richet, Héricourt, Pottevin⁽²⁾, Moucton, Copeman, Béclère, Saint-Yves Ménard, Lorenz, Maragliano, etc., travaux relatifs à la fièvre puerpérale, à l'érysipèle, au cancer, aux tuberculoses locales, aux maladies à staphylocoques, au rhumatisme⁽³⁾, à la vaccine⁽⁴⁾, à la variole, au rouget, à la phtisie; Widal, Wright, Semple, et surtout Chantemesse qui a obtenu le premier un sérum antitoxique, ont appliqué cette méthode à la dothiéntérie; Sclavo, Marchoux, au charbon; Denys et Leclef qui ont vanté le sérum polyvalent, agissant sur plusieurs streptocoques, à des septicémies; Chenot, Picq, à la morve; Carasquilla, à la lèpre; Ransom, au choléra; Gabritchewsky, au typhus récurrent; de Nittis, à la protéobacillose; Yersin, Kitasato, à la peste, etc. Il faudrait ajouter les affections à pneumocoque, à *bacterium coli*, la scarlatine, le hogcholéra, la septicémie aviaire, la clavelée, la maladie des chiens, la syphilis, la rage, la rougeole, l'aliénation mentale, les intoxications: peptones, alcaloïdes, alcool, venins, toxalbumines, abrine, ricine, matières inorganiques, muscarine, phalline, cantharide, etc. Mais, à quoi bon prétendre dresser une liste complète! Demain, grâce aux recherches sur la peste, la fièvre jaune, etc., elle cesserait de l'être.

Le professeur Bouchard, supposant que les sécrétions spéciales d'une cellule pathogène, quelle que soit cette cellule bactérienne ou organique, se trouvent souvent dans les urines d'une personne atteinte du mal engendré par cette cellule, a tenté une série d'immunisations à l'aide de ces urines, soit à propos d'infections, soit à propos de différentes maladies; il a utilisé le sérum des animaux ainsi préparés pour combattre l'évolution des affections identiques à celles des sujets qui avaient fourni ces urines: pneumonie, fièvres éruptives, vaccine, érysipèle, ictère, affections non bactériennes, maladie d'Addison, ataxie, etc.

Ces sérums, en dépit du mode de préparation, paraissent parfois posséder des attributs toxiques, dus probablement pour une bonne part, d'après divers auteurs, aux globulines, sûrement à des albuminoïdes; ce sont sans doute ces corps qui occasionnent les désordres signalés, érythèmes, anuries, fièvre,

⁽¹⁾ Paris, 1890.

⁽²⁾ Recherches de Pottevin, Charrin, Broca, sur le traitement de tuberculoses locales cutanées par le sérum de chiens atteint de bacillose limitée, atténuée. — A dire vrai, dans la peau, le bacille de Koch ne paraît pas trouver un milieu aussi favorable que dans le poumon; à ce niveau on évite mieux les associations microbiennes nombreuses, capables de le favoriser; on l'atteint plus directement (*Soc. de biol.*, 27 juillet 1895).

⁽³⁾ Recherches inédites de Charrin faites dans le service du professeur Bouchard sur le traitement du rhumatisme chronique par le sérum de chiens ayant reçu de l'albus affaibli ou ses sécrétions.

⁽⁴⁾ Communication orale de Saint-Yves Ménard et Béclère. — Maragliano, Congrès de Bordeaux. — Deuxième tuberculine de Koch. — Sérum des pleurésies bacillaires. — Beinarowitch, pour la peste, combine sérum et microbe.